

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-360874

(43)Date of publication of application : 14.12.1992

(51)Int.Cl.

C07D235/18
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 A61K 31/44
 C07D403/06
 C07D403/14
 C07D413/06
 C07D413/14
 C07D417/06
 C07D417/14
 C07D471/04

(21)Application number : 03-163827

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 07.06.1991

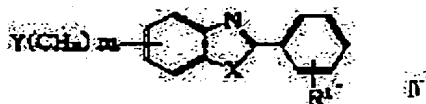
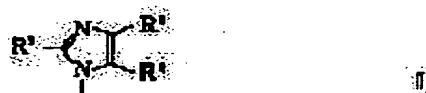
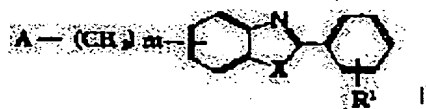
(72)Inventor : TANAKA AKIHIRO
 OKAZAKI TOSHIO
 YANAGISAWA ISAO
 WATANABE TOSHIHIRO
 KIKUCHI KAZUMI
 INAGAKI OSAMU

(54) NEW IMIDAZOLE DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound useful for preventing and treating hypertension, chronic cardiac incompetence, etc., having angiotensin II antagonism.

CONSTITUTION: A compound shown by formula I [R1 is carboxy or tetrazolyl; A is a group shown by formula II formula III (R2 and R5 are lower alkyl; R3 and R4 halogen, hydroxy lower alkyl, etc.; R6 and R7 are H, OH, halogen, nitro, etc.; Z is C or N); m is 1-3; X is O, S, imino or -NR (R is lower alkyl)] such as O-[6-[2-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]benzoxazol-2-yl]benzenecarboxylate. The compound shown by formula I is obtained by reacting a compound shown by the formula A-H with an alkyl halide shown by the formula IV (Y is halogen; R1 is protecting group-containing carboxyl) in a solvent (e.g. methanol at room temperature to under heating).



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-360874

(43) 公開日 平成4年(1992)12月14日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 235/18		7252-4C		
A 6 1 K 31/415	ABN	7475-4C		
31/42	AEQ	7475-4C		
31/425	ABU	7475-4C		
31/44		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-163827

(22) 出願日 平成3年(1991)6月7日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 田中 昭弘

茨城県つくば市春日2丁目35番地2 エト
ワール春日302

(72) 発明者 岡崎 利夫

茨城県つくば市春日2丁目35番地2 エト
ワール春日203

(72) 発明者 柳沢 薫

東京都練馬区石神井台2丁目22番地8

(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

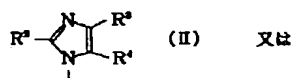
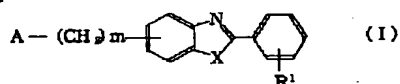
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なイミダゾール誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式 (I) で示されるイミダゾール誘導体又はその塩

【化1】

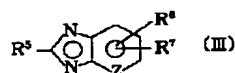


で示される基 (式中、 R^2 , R^3 = 低級アルキル基;
 R^2 , R^3 = ハロゲン原子, ヒドロキシ低級アルキル基,
 低級アルコキシカルボニル基, 下式で示される基

【化3】

(式中、 R^2 , R^3 = 水素原子, 低級アルキル基, 低級ア

* (式中、 R^1 = カルボキシ基, テトラゾリル基; A =
 下記一般式 (I I)
 【化2】



シル基); R^6 , R^7 = 同一又は異なって水素原子, 水酸
 基, ハロゲン原子, ニトロ基, 低級アルキル基, 低級ア
 ルコキシ基; Z = 炭素原子, 窒素原子); m = 1 ~ 3;
 X = 酸素原子, 硫黄原子, イミノ基 (-NH基), 式-
 NRで示される基 (R = 低級アルキル基)

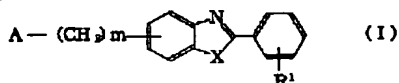
【効果】 アンジオテンシン I I 拮抗作用を有し, 高血
 圧症, 慢性心不全等の予防又は治療に有効。

1

【特許請求の範囲】

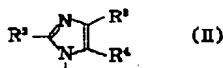
【請求項1】 下記一般式 (I) で示されるイミダゾール誘導体又はその塩

【化1】



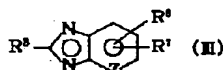
(式中、R¹ は、カルボキシシル基又はテトラゾリル基を、Aは下記一般式 (II)

【化2】



又は(III)

【化3】



で示される基 (式中R², R⁵は低級アルキル基を、R³, R⁴はハロゲン原子、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は下式で示される基

【化4】



(式中、R⁶, R⁷は水素原子、低級アルキル基又は低級アシル基を夫々意味する。)を、R⁶, R⁷は同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、及びZは炭素原子又は窒素原子を夫々意味する。また、式 (III) の環上の窒素原子のいずれかと式 (I) の-(CH₂)_m-が結合する。)を、mは1~3の整数を、及びXは酸素原子、硫黄原子、イミノ基(-NH基)又は式-NRで示される基(Rは低級アルキル基を意味する。)を、夫々意味する。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アンジオテンシンII拮抗作用を有する新規なイミダゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 アンジオテンシンIIは、強力な昇圧作用を示す生理活性ペプチドであり、種々の哺乳動物種における高血圧の原因物質とされてきた。生体内において、アンジオテンシンIIが生成される経路としては、二、三のものが知られているが、代表的な経路としては、酵素レニンの働きによりアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIが生成し、ついでこれにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が作用してアンジオテンシンIIに変換するというものである。本発明の化合物は、アンジオテンシンIIレセプターに作用して、アンジオテンシンIIの作用の発現を抑制するので、アンジオテンシンII拮抗薬

2

として有用である。

【0003】

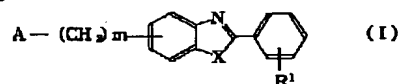
【発明が解決しようとする課題】 本発明者等は、従来の化合物とは化学構造を異にする新規なイミダゾール誘導体に優れた抗アンジオテンシンII活性を認め、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明のイミダゾール誘導体は、下記一般式 (I) で示される。

【0005】

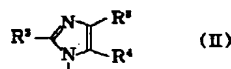
【化5】



【0006】 (式中、R¹ は、カルボキシシル基又はテトラゾリル基を、Aは下記一般式 (II)

【0007】

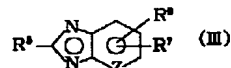
【化6】



【0008】又は(III)

【0009】

【化7】



【0010】で示される基 (式中R², R⁵は低級アルキル基を、R³, R⁴ハロゲン原子、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は下式で示される基

【0011】

【化8】



【0012】 (式中、R⁶, R⁷は水素原子、低級アルキル基又は低級アシル基を夫々意味する。)を、R⁶, R⁷は同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、及びZは炭素原子又は窒素原子を夫々意味する。また、式 (III) の環上の窒素原子のいずれかと式 (I) の-(CH₂)_m-が結合する。)を、mは1~3の整数を、及びXは酸素原子、硫黄原子、イミノ基(-NH-基)又は式-NRで示される基(Rは低級アルキル基を意味する。)を、夫々意味する。)

【0013】 以下、上記一般式 (I) の化合物を詳細に説明する。本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断わらない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチ

3

4

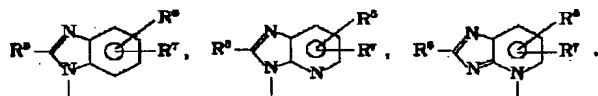
ル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。更に、「ヒドロキシ低級アルキル基」は上記「低級アルキル基」の任意の水素原子が水酸基で置換された基を意味する。

【0014】「低級アルコキシ基」としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、*

* 1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルコールと、カルボキシル基とでエステル形成された基が挙げられる。「低級アルキル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の低級アルカノイル基等が挙げられる。また、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。さらに、式(III)で示される基としては、たとえば、つぎのものを挙げることができる。

【0015】

【化9】



【0016】（式中、 $R^a \sim R^d$ は前記の意味を有する。）一般式(I)で示される本発明化合物は、種々の酸および塩基と塩を形成する。本発明には化合物(I)の塩が含まれ、そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩が挙げられる。また塩基付加塩としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化※

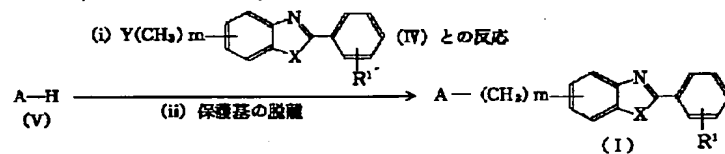
※カルシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等の有機塩基、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩基付加塩が挙げられる。また本発明化合物は置換基の種類によっては不斉炭素原子を含む場合もある。本発明化合物には、光学異性体などの異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

【0017】（製造法）本発明化合物は、つぎの合成法を適用して製造することができる。

第1製法

【0018】

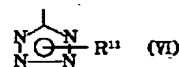
【化10】



【0019】（式中、Yはハロゲン原子を意味し、 R^{11} は COOR^{10} （ R^{10} は低級アルキル基を意味する。）で示される保護基を有するカルボキシル基か、又は式(VI)

【0020】

【化11】



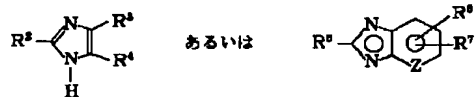
【0021】（ R^{11} はアルキル基を意味する。）で示される保護基を有するテトラゾリル基を意味する。また、 R^1 、A、m、Xは前記の意味を有する。）

50 この製造法を行うには、先ず、化合物(V)と化合物

(IV) とを反応させ (第1工程)、次いで、反応生成物の保護基を除去する (第2工程)。第1工程は、A-H (V) で示されるイミダゾール化合物

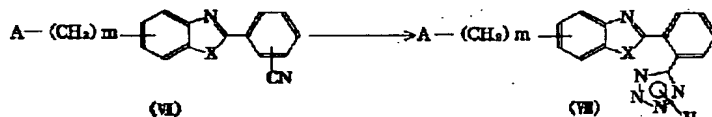
【0022】

【化12】



【0023】 (式中、R²~R⁷、Zは前記の意味を有する。) をアルキルハライド (IV) でアルキル化する反応である。この反応は、反応対応量のアミノ化合物とアルキルハライドとを適当な溶媒中で室温乃至加温下で反応させることによって行なわれる。

【0024】 溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、トルエン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、ジメチルスルホキシド等が適宜用いられる。反応を促進させる為に、たとえば炭*



【0027】 (式中、A、m、Xは前記の意味を有する。)

本発明化合物中、式 (VIII) で示されるテトラゾリル基を有する化合物は、式 (VII) で示される、シアノ (CN) 基を有する化合物より合成することも可能である。この反応は例えば、式 (VII) で示される化合物をジメチルホルムアミド中、ナトリウムアジドおよび塩化アンモニウム存在下、室温乃至還流条件下で数時間から数日間攪拌することにより行うことができる。また、式 (VII) の化合物をトリアルキル錫またはトリアリール錫存在下で、ベンゼンあるいはトルエン等の不活性溶媒中、室温乃至還流条件下で数日間から数時間反応させることによって合成することができる。

【0028】

【実施例】 つぎに、実施例により本発明の化合物及びその製造法を具体的に説明する。なお参考例として実施例で使用する主な原料化合物の製造例を説明する。

【0029】 参考例1

(1) 2-(o-シアノフェニル)-6-メチルベンゾチアゾール 4.66g およびトリ-n-ブチルチンアジド 9.26g を 10ml のトルエンに溶解した後に 48時間加熱還流した。これを氷冷し、7.7ml の 4N 塩酸-ジオキサン溶液を加えた。析出した結晶を濾取し、トルエンにて数回洗浄した後に乾燥し、6-メチル-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾールを得た。本物質はこれ以上精製せ

* 酸カリウム、ナトリウムヒドリド、金属ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドの如き塩基を添加することが好ましい。第2工程は、カルボキシル基の保護基 R¹⁰ またはテトラゾリル基の保護基 R¹¹ の脱離反応である。

【0025】 これらの保護基は、通常酸または塩基で処理することによって、容易に脱離することができる。酸としては、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等が用いられる。また、塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられる。この反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒中、あるいは蒸留水中で、室温乃至加温下 (還流下) で行なわれる。なお、テトラゾリル基の保護基 R¹¹ は、還元によっても除去することができる。この還元は、接触還元、液相還元が適当である。

第2製法

【0026】

【化13】

ずに次の反応に供した。

【0030】 (2) 6-メチル-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール 5.71g をジクロロメタンに懸濁し氷冷下に塩化トリフェニルメタン 5.98g を加え、次いで、3.13ml のトリエチルアミンを加えた。2時間後に水中にかけ、分液操作を行なった。ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後に濃縮した。得られた残渣をトルエン-n-ヘキサンから再結晶を行ない、6-メチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール 9.54g を得た (融点 >157℃分解)。

【0031】 (3) 6-メチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール 3.34g を 100ml の四塩化炭素に懸濁した後に N-プロモサクシイミド 1.33g を加え、300ワットのタングステンランプにて光を照射して 10 分間還流した。反応溶液を室温に戻した後に不溶物を濾去し、濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-イソプロピルエーテルから再結晶を行ない 6-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール 3.25g を得た。

【0032】 参考例2

(1) 11H-イソインドロ [2,1-a]-7
(8)-メチルベンズイミダゾール-11-オン 2.9

7 g, メタノール 90 ml および 4 規定塩化水素含有ジオキサン 7 ml の混合物を 1 時間加熱還流する。溶媒を減圧溜去し得られる残渣にクロロホルムおよび水を加え、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にする。有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去する。得られる結晶をジイソプロピルエーテルに分散し濾取することによりメチル α -(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート 3.31 g を得た。(融点 193~194°C)

【0033】(2) メチル α -(5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート 5.6 g, N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml, ジ-tert-ブチルジカーボネート 34.7 g およびトリエチルアミン 22.1 ml の混合物を 40°C にて 3 時間攪拌する。溶媒を減圧溜去し得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、3 回水洗する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (3:7 v/v) で溶出することによりメチル α -(1-tert-ブトキシカルボニル-5(6)-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート 7.90 g を得た。

【0034】(3) メチル α -(1-tert-ブトキシカルボニル-5(6)-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート 4.10 g を四塩化炭素 200 ml に溶解し、N-プロモコはく酸イミド 2.05 g を加え、タングステンランプ照射により 10 分間還流する。放冷後、析出した結晶を濾別し、濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を減圧下濃縮し得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:4 v/v) で溶出することによりメチル α -(5(6)-プロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンゾエート 2.83 g を得た。

【0035】参考例 3

(1) ナトリウム 6.6 mg を n-ブタノール 240 ml に溶解する。3, 4-ジアミノトルエン 14.0 g およびフタロニトリル 14.7 g を加え、アルゴン気流下終夜加熱還流する。熱時、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (2:3 v/v) で溶出し、トルエンより結晶化することにより 2-(α -シアノフェニル)-5-メチル-1H-ベンズイミダゾール 11.0 g を得た。(融点 142.5~144°C)

【0036】(2) 2-(α -シアノフェニル)-5-メチル-1H-ベンズイミダゾール 5.10 g より、

元素分析値 ($C_{12}H_{11}N_3O$ として)

C	H	N	Cl	(%)
---	---	---	----	-----

参考例 2-(2) と同様の方法に従い、1-tert-ブトキシカルボニル-2-(α -シアノフェニル)-5(6)-メチル-1H-ベンズイミダゾール 6.90 g を得た。

【0037】(3) 1-tert-ブトキシカルボニル-2-(α -シアノフェニル)-5(6)-メチル-1H-ベンズイミダゾール 6.82 g より、参考例 2-(3) と同様の方法に従い、不純物として約 10 重量%の 1-tert-ブトキシカルボニル-2-(α -シアノフェニル)-5(6)-メチル-1H-ベンズイミダゾールを含有する 5(6)-プロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-2-(α -シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 7.31 g を得た。

【0038】実施例 1

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール 850 g を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 8.5 ml に溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド 544 mg を加え、室温に戻し 30 分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、メチル α -(6-プロモメチル-ベンズオキサゾール-2-イル)ベンゾエート 1.53 g を加え、室温に戻し、1 晩攪拌した。溶媒を溜去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2 回水洗した。溶媒を溜去後得られた残渣を溶媒系 n-ヘキサン-酢酸エチル (7:3 \rightarrow 3:2) のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、メチル α -(6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル)ベンゾエート 900 mg およびメチル α -(6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル)ベンゾエート 450 mg をそれぞれ油状物質として得た。

【0039】(2)-1 メチル α -(6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル)ベンゾエート 890 mg を 4.5 ml のエチルアルコールに溶解し、5.9 ml の 0.5 N 水酸化ナトリウムを加えた後に 30 分間加熱還流を行なった。反応溶液を室温に戻した後に、3 ml の 1 N 塩酸を加え酢酸エチルにて 2 回抽出した。酢酸エチル層を合わせた後に 1 回水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後に溶媒を溜去した。得られた結晶を酢酸エチルにて分散後濾取し、 α -(6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル)ベンゼンカルボン酸 (1-a) 630 mg を得た。

【0040】理化学的性状；

融点 118~121°C

9

10

計算値	60.33	5.28	9.18	7.74
実測値	60.22	5.22	9.08	7.84

質量分析 (FAB) 440 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.78 (3H, t), 4.39 (2H, s), 5.4 (2H, s), 7.2 (1H, d), 7.43 (1H, s)

【0041】(2)-2 メチル α -[6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゾエート420mgを2.23mlのエチルアルコールに溶解し, 3mlの0.5N水酸化ナトリウムを加えた後に30分間加熱還流を行なった。反応*

元素分析値 ($C_{23}H_{22}ClN_2O_4$ として)

	C	H	N	Cl (%)
計算値	62.80	5.04	9.55	8.06
実測値	62.77	5.11	9.51	8.07

質量分析 (FAB) 440 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.82 (3H, t), 4.32 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.15 (1H, d), 7.35 (1H, s)

【0043】実施例2

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール570mgを無水ジメチルホルムアミド5.7mlに溶解し, 氷冷下にカリウムtert-ブトキシド370mgを加え, 室温に戻し30分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し, メチル (5-プロモメチル-ベンズオキサゾール-2-イル)フェニル-2-カルボキシレート1.04gを加え, 室温に戻し, 1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し, 2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-酢酸エチル(7:3→3:2)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い, メチル α -[5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキ

元素分析値 ($C_{23}H_{22}ClN_2O_4$ として)

	C	H	N	Cl (%)
計算値	62.80	5.04	9.55	8.06
実測値	62.65	5.09	9.52	8.22

質量分析 (FAB) 440 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.78 (3H, t), 1.23 (2H, m), 1.46 (2H, m), 4.41 (2H, s), 5.42 (2H, s), 7.24 (1H, d), 7.52 (1H, s)

【0046】(2)-2 メチル α -[5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イ

*溶液を室温に戻した後に, 3mlの1N塩酸を加え酢酸エチルにて2回抽出した。酢酸エチル層を合わせた後に1回水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後に溶媒を留去した。得られた結晶をメチルアルコールから再結晶を行ない, α -[6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゼンカルボン酸(1-b)190mgを得た。

【0042】理化学的性状;

融点 232~234℃

※キシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゾエート670mgおよびメチル α -[5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゾエート360mgをそれぞれ油状物質として得た。

【0044】(2)-1 メチル α -[5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゾエート660mgを3.3mlのエチルアルコールに溶解し, 4.4mlの0.5N水酸化ナトリウムを加えた後に30分間加熱還流を行なった。反応溶液を室温に戻した後に, 2.6mlの1N塩酸を加え析出した結晶を濾取して, α -[5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゼンカルボン酸(2-a)530mgを得た。

【0045】理化学的性状;

融点 119~122℃

ミダゾール-1-イル)メチル]ベンズオキサゾール-2-イル]ベンゾエート350mgを1.7mlのエチルアルコールに溶解し, 2.3mlの0.5N水酸化ナトリウムを加えた後に30分間加熱還流を行なった。反応溶液を室温に戻した後に, 1.37mlの1N塩酸を加え酢酸エチルにて2回抽出した。酢酸エチル層を合わせた後に1回水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後に溶媒を留去した。得られた結晶をメチルアルコール-酢酸エチルから再結晶を行ない,

o-[5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシ
シメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベン
ゾオキサゾール-2-イル]ベンゼンカルボン酸(2*

*-b) 160mgを得た。
【0047】理化学的性状;
融点 187~188℃

元素分析値 (C₂₃H₂₁ClN₃O₃として)

	C	H	N	Cl	(%)
計算値	62.80	5.04	9.55	8.06	
実測値	62.65	5.09	9.52	8.22	

質量分析 (FAB) 440 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準
TMS)

δ (PPM) 0.70 (3H, t), 1.30 (2
H, m), 1.55 (2H, m), 2.62 (2H,
t), 4.32 (2H, s), 5.35 (2H, s),
7.2 (1H, d), 7.42 (1H, s)

【0048】実施例3

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチ
ル-1H-イミダゾール670mgを無水N, N-ジメ
チルホルムアミド6.7mlに溶解し, 氷冷下にカリウ
ム tert-ブトキシド440mgを加え, 室温に戻
し30分間撹拌した。反応溶液を再度氷冷し, メチル
(o-6-プロモメチル-ベンゾチアゾール-2-イ
ル)ベンゾエート1.29gを加え, 室温に戻し, 1晩
撹拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに
溶解し, 2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶
媒系n-ヘキサン-酢酸エチル(7:3→1:1)のシ
リカゲルカラムクロマトグラフィーを行い, メチル o
-[6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシ
メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベン

※ソチアゾール-2-イル]ベンゾエート840mgおよ
びメチル o-[6-[(2-ブチル-5-クロロ-4
-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)
メチル]ベンゾチアゾール-2-イル]ベンゾエート4
50mgをそれぞれ油状物質として得た。

【0049】(2)-1 メチル o-[6-[(2-
ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イ
ミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾチアゾール-2
-イル]ベンゾエート830mgを4.2mlのエチル
アルコールに溶解し, 5.3mlの0.5N水酸化ナト
リウムを加えた後に30分間加熱還流を行なった。反応
溶液を室温に戻した後に, 2.7mlの1N塩酸を加
え, 溶媒を留去した後に得られた残渣を酢酸エチルに溶
解し, 2回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムに
て乾燥後溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチルから
再結晶を行ない, o-[6-[(2-ブチル-4-クロ
ロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-
イル)メチル]ベンゾチアゾール-2-イル]ベンゼン
カルボン酸(3-a)740mgを得た。

【0050】理化学的性状;
融点 >184℃分解

元素分析値 (C₂₃H₂₁ClN₃O₃Sとして)

	C	H	N	Cl	S	(%)
計算値	60.59	4.86	9.22	7.78	7.03	
実測値	60.37	4.97	8.93	7.63	7.09	

質量分析 (FAB) 456 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準
TMS)

δ (PPM) 0.80 (3H, t), 4.49 (2
H, s), 5.41 (2H, s), 7.30 (1H, d
d)

【0051】(2)-2 メチル o-[6-[(2-
ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イ
ミダゾール-1-イル)メチル]ベンゾチアゾール-2
-イル]ベンゾエート440mgを2.2mlのエチル
アルコールに溶解し, 2.9mlの0.5N水酸化ナト
リウムを加えた後に30分間加熱還流を行なった。反応★

★溶液を室温に戻した後に, 1.48mlの1N塩酸を加
え酢酸エチルにて2回抽出した。酢酸エチル層を合わせ
た後に1回水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシ
ウムにて乾燥した後に溶媒を留去した。得られた結晶を
メチルアルコール-酢酸エチルから再結晶を行ない, o
-[6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシ
メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ベン
ゾチアゾール-2-イル]ベンゼンカルボン酸(3-
b)120mgを得た。

【0052】理化学的性状;
融点 190~191℃

元素分析値 (C₂₃H₂₁ClN₃O₃Sとして)

	C	H	N	Cl	S	(%)
計算値	60.59	4.86	9.22	7.78	7.03	
実測値	60.29	4.68	8.94	7.54	6.83	

質量分析 (FAB) 456 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準

TMS)

50 δ (PPM) 0.81 (3H, t), 1.28 (2

13

H, m), 1. 55 (2H, m), 2. 64 (2H, t), 4. 32 (2H, s), 5. 36 (2H, s), 7. 26 (1H, d), 8. 03 (1H, d)

【0053】実施例4

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール574mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド5. 7mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド375mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール1. 82gを加え、室温に戻し、1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン(7:3→1:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール1. 05g(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶、融点 115~118℃)および6*

元素分析値 (C₂₃H₂₂ClN₇O₂として)

	C	H	N	Cl (%)
計算値	59. 55	4. 78	21. 13	7. 64
実測値	59. 57	4. 86	20. 98	7. 68

質量分析 (FAB) 464 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0. 78 (3H, t), 1. 22 (2H, m), 1. 45 (2H, m), 4. 37 (2H, s), 5. 40 (2H, s), 7. 14 (1H, d), 7. 40 (1H, s), 7. 71 (1H, d), 8. 26 (1H, m)

【0056】(2)-2 6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール480mgを9. 6mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させ、これを濾取し、6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール(4-b)145mgを得た。

【0057】理化学的性状:

融点 177~179℃元素分析値 (C₂₃H₂₂ClN₇O₂として) C H N

Cl (%) 計算値 59. 55 4. 78 21. 13 7. 64実測値 59. 60 4. 7 50

14

*-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール790mg(クロロホルム-n-ヘキサンから再結晶、融点 130~133℃)を得た。

【0054】(2)-1 6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール1. 04gを21mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させ、これを濾取し、6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンズオキサゾール(4-a)510mgを得た。

【0055】理化学的性状:

融点 160~163℃

質量分析 (FAB) 464 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0. 79 (3H, t), 1. 27 (2H, m), 1. 53 (2H, m), 2. 60 (2H, t), 4. 31 (2H, s), 5. 35 (2H, s), 7. 07 (1H, d), 7. 36 (1H, s), 7. 74 (1H, d), 8. 25 (1H, m)

【0058】実施例5

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール378mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド5. 6mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド236mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1. 17gを加え、室温に戻し、1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン(7:3→2:3)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾ

15

チアゾール480mgおよび6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール180mgをそれぞれ泡状物質として得た。

【0059】(2)-1 6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾ*

元素分析値 (C₂₃H₂₂ClN₇OSとして)

	C	H	N	Cl	S	(%)
計算値	57.55	4.62	20.43	7.39	6.68	
実測値	57.39	4.65	20.52	7.53	6.60	

質量分析 (FAB) 480 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.76 (3H, t), 1.22 (2H, m), 1.46 (2H, m), 4.37 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.16 (1H, d), 8.06 (1H, m)

【0061】(2)-2 6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾ*

元素分析値 (C₂₃H₂₂ClN₇OSとして)

	C	H	N	Cl	S	(%)
計算値	57.55	4.62	20.43	7.39	6.68	
実測値	57.28	4.45	20.33	7.21	6.41	

質量分析 (FAB) 480 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.83 (3H, t), 1.29 (2H, m), 1.55 (2H, m), 2.63 (2H, t), 4.32 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.24 (1H, d), 8.07 (1H, m)

【0063】実施例6

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール550mgを無水N,N-ジメチルホルムアミド8.3mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド360mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、5-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.97gを加え、室温に戻し、1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン(7:3→1:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1

16

*チアゾール470mgを9.4mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。反応液を室温に戻し、析出した結晶を濾取し、6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(5-a)190mgを得た。

【0060】理化学的性状;
融点 >213℃ 分解

※チアゾール170mgを3.4mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣にメチルアルコールおよび酢酸エチルを加えて結晶化させ、これを濾取し、6-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(5-b)90mgを得た。

【0062】理化学的性状;
融点 >195℃ 分解

30 -イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.33gおよび5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール570mgをそれぞれ泡状物質として得た。

【0064】(2)-1 5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.31gを26mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。反応液を室温に戻し、析出した結晶を濾取し、5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(6-a)440mgを得た。

【0065】理化学的性状;
融点 165~168℃

元素分析値 (C₂₃H₂₃ClN₇OSとして)

	C	H	N	Cl	S (%)
計算値	57.55	4.62	20.43	7.39	6.68
実測値	57.25	4.66	20.21	7.50	6.52

質量分析 (FAB) 480 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.78 (3H, t), 1.20 (2H, m), 4.38 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.56 (1H, s)
 (2) -2 5- [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- [o- (N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール5*

元素分析値 (C₂₃H₂₃ClN₇OSとして)

	C	H	N	Cl	S (%)
計算値	57.55	4.62	20.43	7.39	6.68
実測値	57.26	4.71	20.22	7.36	6.54

質量分析 (FAB) 480 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.80 (3H, t), 1.27 (2H, m), 1.53 (2H, m), 2.60 (2H, t), 4.32 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.18 (1H, d), 7.52 (1H, m)

【0067】実施例7

(1) 2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール344mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド6.9mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド205mgを加え、室温に戻し30分間撹拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2- [o- (N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンズオキサゾール992mgを加え、室温に戻し、1晩撹拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン※

元素分析値 (C₂₇H₂₅ClN₇Oとして)

	C	H	N	(%)
計算値	69.96	5.44	21.25	
実測値	69.76	5.45	21.05	

質量分析 (FAB) 464 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.88 (3H, t), 1.39 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.89 (2H, t), 5.62 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.70 (1H, d), 8.23 (1H, m)

【0070】実施例8

(1) 2-プロピル-4-メチル-1H-ベンズイミ

*60mgを11.4mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣にメチルアルコールおよび酢酸エチルを加えて結晶化させ、これを濾取し、5- [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- [o- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール (6-b) 280mgを得た。

【0066】理化学的性状;

融点 >209℃ 分解

※ (1:1) のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない、6- [(2-ブチル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- [(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンズオキサゾール940mgを泡状物質として得た。

【0068】(2) 6- [(2-ブチル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- [(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンズオキサゾール930mgを18.6mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣にエチルアルコールを加えて結晶化させ、これを濾取し、6- [(2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] -2- [o- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンズオキサゾール410mgを得た。

【0069】理化学的性状;

融点 216~218℃

ダゾール227mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド2.3mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド160mgを加え、室温に戻し30分間撹拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2- [o- (N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール800mgを加え、室温に戻し、1晩撹拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン (7:3) のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行

い、6-[(2-プロピル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール720mgを泡状物質として得た。

【0071】(2) 6-[(2-プロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール680mgを*

元素分析値 (C₂₅H₁₉N₇Sとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	67.07	4.98	21.06	6.89
実測値	67.15	5.00	21.02	6.83

質量分析 (FAB) 466 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.95 (3H, t), 1.75 (2H, m), 2.88 (2H, t), 5.64 (2H, s), 8.03 (1H, m)

【0073】実施例9

(1) 2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール245mgを無水ジメチルホルムアミド2.5mlに溶解し、氷冷下カリウム tert-ブトキシド160mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール800mgを加え、室温に戻し、1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン(7:3)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った後、ク※

元素分析値 (C₂₇H₂₅N₇Sとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	67.62	5.25	20.44	6.68
実測値	67.45	5.03	20.32	6.63

質量分析 (FAB) 480 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.86 (3H, t), 1.37 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.90 (2H, t), 5.33 (2H, s), 8.03 (1H, m)

【0076】実施例10

(1) 2-プロピル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール247mgを無水N,N-ジメチルホルムアミド2.5mlに溶解し、氷冷下カリウム tert-ブトキシド175mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、5-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール960mgを加え、室温に戻し、1晩攪拌した。溶媒を留去後得られ

*13. 6mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣をメチルアルコール-酢酸エチルから結晶化を行い、6-[(2-プロピル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール343mgを得た。

【0072】理化学的性状;

融点 221~223℃

※クロホルム-n-ヘキサンから再結晶を行ない、6-[(2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール420mgを得た。

融点 >190℃, 分解

20 【0074】(2) 6-[(2-ブチル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール416mgを8.32mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を氷冷した後に得られた結晶を濾取して、6-[(2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール180mgを得た。

【0075】理化学的性状;

融点 240~242℃

た残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-アセトン(7:3)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、5-[(2-プロピル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール7.6mgを泡状物質として得た。

【0077】(2) 5-[(2-プロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール156mgを9.6mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣をメチルアルコール-酢酸エチルから結晶化を行

い、5-[(2-プロピル-4-メチル-1H-ベンズ
イミダゾール-1-イル) メチル] -2-[o-(1H
-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール*

元素分析値 (C₂₅H₁₃N₇ Sとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	67.07	4.98	21.06	6.89
実測値	66.95	5.09	21.00	6.71

質量分析 (FAB) 466 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準
TMS)

δ (PPM) 0.94 (3H, t), 1.74 (2
H, m), 2.86 (2H, t), 5.65 (2H,
s), 7.18 (1H, d), 7.30 (1H, d)

【0079】実施例11

(1) 7-メチル-2-プロピル-3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン452mgをN, N-無水ジメ
チルホルムアミド9.04mlに溶解し、氷冷下にカリ
ウム tert-ブトキシド318mgを加え、室温に
戻し30分間撹拌した。次いで、6-プロモメチル-2
-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾ
ール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール1.58g
を加えた後に1晩撹拌した。溶媒を留去後得られた残渣
を酢酸エチルに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得
られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1
→4:3)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行
った後に溶媒系をクロロホルム-メチルアルコール(2
0:1)に変換し、7-メチル-2-プロピル-3-
[[2-[o-(1-トリフェニルメチル-1H-テ

元素分析値 (C₂₅H₁₂N₈ Sとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	64.36	4.75	24.02	6.87
実測値	64.09	4.79	23.75	6.75

質量分析 (FAB) 467 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準
TMS)

δ (PPM) 0.92 (3H, t), 1.73 (2
H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H,
t), 5.64 (2H, s), 7.10 (1H, d),
7.30 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.0
2 (1H, d), 8.16 (1H, d)

【0082】(2)-2 7-メチル-2-プロピル-
4-[[2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-
テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール★

元素分析値 (C₂₅H₁₂N₈ S・H₂ Oとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	61.97	4.99	23.12	6.62
実測値	61.74	4.90	23.08	6.57

質量分析 (FAB) 467 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準
TMS)

*ル80mgを得た。

【0078】理化学的性状;

融点 >260℃ 分解

※ラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール-6
-イル) メチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
ジン632mgおよび7-メチル-2-プロピル-4-
[[2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テト
ラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール-6
-イル) メチル] -4H-イミダゾ [4, 5-b] ピリ
ジン695mgをそれぞれ泡状物質として得た。

【0080】(2)-1 7-メチル-2-プロピル-
3-[[2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-
テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール
-6-イル) メチル] -3H-イミダゾ [4, 5-b]
ピリジン620mgを12.4mlの5%酢酸-メチル
アルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。溶媒
を留去した後に得られた残渣をメチルアルコールから結
晶化を行い、7-メチル-2-プロピル-3-[[2-
[o-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベ
ンゾチアゾール-6-イル) メチル] -3H-イミダゾ
[4, 5-b] ピリジン(11-a) 310mgを得
た。

【0081】理化学的性状;

融点 >240℃ 分解

★-6-イル) メチル] -4H-イミダゾ [4, 5-b]
ピリジン690mgを17.3mlの5%酢酸-メチル
アルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。反応
液を室温に戻し、析出した結晶を濾取して、7-メチル
-2-プロピル-4-[[2-[o-(1H-テトラゾ
ール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール-6-イ
ル) メチル] -4H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
(11-b) 270mgを得た。

【0083】理化学的性状;

融点 >250℃

δ (PPM) 0.94 (3H, t), 1.83 (2
H, m), 2.67 (3H, s), 2.93 (2H,
t), 6.00 (2H, s), 7.43 (1H, d),

8.40 (1H, s), 8.60 (1H, d)

【0084】実施例12

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール1.07gをメタノール50mlに溶解し、メタノール15ml中のナトリウム131mgの溶液を加え、室温下30分間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解する。氷冷下、この溶液にN,N-ジメチルフルムアミド14ml中のメチル o -[5-(6)-プロモメチル-1-t-ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート2.79gの溶液を滴下し、室温にもどして終夜攪拌する。溶媒を減圧留し、酢酸エチルを加え、水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(3:7~1:1v/v)で溶出することにより、メチル o -[1-t-ブトキシカルボニル-5(6)-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート0.85gおよびメチル o -[1-t-ブトキシカルボニル-5(6)-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート0.27gを得た。

【0085】(2)-1 メチル o -[1-t-ブトキシカルボニル-5(6)-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート836mgをメタノール20mlに溶解する。4規定塩化水素含有ジオキサン4mlを加え、50℃で1時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、クロロホルムを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有*

元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

	C	H	N	Cl (%)
計算値	61.67	5.40	12.51	7.91
実測値	61.89	5.13	12.49	8.08

質量分析 (FAB) 439 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.77 (3H, t), 1.23 (2H, m), 1.45 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.20 (1H, s)

【0089】(3)-2 メチル o -[5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート200mg, エタノール7mlおよび0.5規定水酸化ナトリウム水溶液3.5mlの混合物を30分間加熱還流する。溶媒を減圧留

*機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付しアセトン-n-ヘキサン(2:3v/v)で溶出することにより、メチル o -[5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート450mgを得た。

【0086】(2)-2 メチル o -[1-t-ブトキシカルボニル-5(6)-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート305mgから実施例12-(2)と同様の方法に従い、メチル o -[5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート214mgを得た。

【0087】(3)-1 メチル o -[5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゾエート438mg, エタノール15mlおよび0.5規定水酸化ナトリウム水溶液7.5mlの混合物を30分間加熱還流する。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル15mlおよび水15mlを加える。水層を分取し氷冷下、0.5規定塩酸でpH6に調整する。析出する不溶物を濾取し、325mgの粗生成物を得る。169mgの粗生成物を酢酸エチル6mlに懸濁し、15分間加熱還流する。放冷後、結晶を濾取し o -[5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゼンカルボン酸(12-a)156mgを得た。

【0088】理化学的性状;

融点 226~231℃

40 去し、酢酸エチル10mlおよび水10mlを加える。水層を分取し氷冷下、0.5規定塩酸でpH6に調整する。析出する不溶物を濾取し、115mgの粗生成物を得る。本粗生成物をエタノール2mlおよび酢酸エチル2mlの混合溶媒に懸濁し、15分間加熱還流する。放冷後、結晶を濾取し o -[5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ベンゼンカルボン酸(12-b)94mgを得た。

【0090】理化学的性状;

融点 203~204℃

元素分析値 (C₂₃H₂₃ClN₄O₃ · 0.5H₂Oとして)

	C	H	N	Cl (%)
計算値	61.67	5.40	12.57	7.91
実測値	61.95	5.21	12.57	8.13

質量分析 (FAB) 439 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.81 (3H, t), 1.28 (2H, m), 1.54 (2H, m), 2.60 (2H, t), 4.31 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.02 (1H, d), 7.16 (1H, s)

【0091】実施例13

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール2.73gをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、カリウム t-ブトキシサイド1.62gを加え、室温で2時間攪拌する。この溶液に5 (6)-ブプロメチル-1-t-ブトキシカルボニル-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール7.20gを加え、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、アセトン-n-ヘキサン (1:3~9:11 v/v) で溶出することにより、1-t-ブトキシカルボニル-5 (6)-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール0.96gおよび1-t-ブトキシカルボニル-5 (6)-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール0.83gを得た。

【0092】(2)-1 1-t-ブトキシカルボニル-5 (6)-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール492mg, トルエン17mlおよび4規定塩化水素含有ジオキサン0.6mlの混合物を50℃で1時間攪拌する。放冷後、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付しアセトン-n-ヘキサン (9:11 v/v) で溶出することにより、5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール273mgを得た。

(融点191~192.5℃)

【0093】(2)-2 1-t-ブトキシカルボニル-5 (6)-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール273mgを得た。

-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール800mgから実施例13-(2)-1と同様の方法に従い、メチル 5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール234mgを得た。

【0094】(3)-1 5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール228mg, トルエン30mlおよびトリブチル錫アジド0.24gの混合物を2日間加熱還流する。反応混合物に氷冷下、4規定塩化水素含有ジオキサンを加えた後、50℃で1時間加熱する。析出する結晶を濾取し、この結晶を酢酸エチル20mlおよび水20mlの混合物に加え、水層を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液でpH8.6に調整する。分取した水層をさらに酢酸エチルで洗浄した後、氷冷下0.5規定塩酸でpH5.3に調整する。析出する不溶物を濾取し5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル]-1H-ベンズイミダゾール (13-a) 43mgを得た。

【0095】理化学的性状;

質量分析 (FAB) 463 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.78 (3H, t), 1.23 (2H, m), 1.46 (2H, m), 4.24 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.98 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.50 (1H, d), 8.00 (1H, d)

【0096】(3)-2 5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-(o-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール206mgから実施例13-(2)と同様の方法に従い、5-[(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル]-1H-ベンズイミダゾール (13-b) 39mgを得た。

【0097】理化学的性状;

質量分析 (FAB) 463 (M+1)

δ (PPM) 0.81 (3H, t), 1.27 (2H, m), 1.53 (2H, m), 2.60 (2H, t), 4.30 (2H, s), 5.28 (2H, s),

27

6. 97 (1H, d), 7. 12 (1H, s), 7. 51 (1H, d), 7. 99 (1H, d)

【0098】実施例14

(1) 5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-(*o*-シアノフェニル)-1H-ベンズイミダゾール320mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、カリウム *tert*-ブトキシド87mgを加え、室温下1時間攪拌する。反応混合物を氷冷し、ヨウ化メチル55 μ lを加え、室温に戻して終夜攪拌する。40
カリウム *tert*-ブトキシド16mgおよびヨウ化メチル10 μ lを追加し、さらに終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し得られる残渣をクロロホルムに溶解し、2回水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム(3:97v/v)で溶出することにより5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-(*o*-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールおよび6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-(*o*-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールの約1:1の混合物236mgを得た。

【0099】(2) 5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-(*o*-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾールおよび6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-2-(*o*-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール約1:1の混合物234mg、トルエン30mlおよびトリブチル錫アジド0.25gの混合物を60時間加熱還流する。放冷後、4規定塩化水素含有ジオキサン0.56mlを加え、50℃で1時間攪拌する。析出する結晶を濾取し、この結晶を酢酸エチル20mlおよび水20mlの混合物に加え、水層を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整する。分取した水層をさらに酢酸エチルで洗浄した後、減圧下濃縮する。得られる残渣を水10mlに溶解し、氷冷下0.5規定塩酸でpH40
0.5に調整する。析出する不溶物を濾取し5-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチル-2-[*o*-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾールおよび6-[(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1-メチル-2-[*o*-(1

元素分析値(C₂₇H₂₅N₇OS)として

	C	H	N	S	(%)
計算値	65.43	5.08	19.78	6.47	

28

H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-ベンズイミダゾールの約1:1の混合物50mgを得た。

【0100】理化学的性状:

質量分析(FAB) 477 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル(d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.80 (6H, m), 1.26 (4H, m), 1.50 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.38 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.61 (1H, d)

【0101】実施例15

(1) 2-ブチル-4-メトキシ-1H-イミダゾール500mgを無水ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、氷冷下にカリウム *tert*-ブトキシド302mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。次いで、6-ブロモメチル-2-(*N*-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.51gを加えた後に1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系*n*-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、6-[(2-ブチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-メチル]-2-[*o*-(*N*-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール712mgおよび6-[(2-ブチル-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-メチル]-2-[*o*-(*N*-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール780mgを泡状物質として得た。

【0102】(2)-1,6-[(2-ブチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-2-[*o*-(*N*-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール540mgを16mgの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣をメチルアルコールから結晶化を行い、6-[(2-ブチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-メチル]-2-[*o*-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(15-a)290mgを得た。

【0103】理化学的性状:

融点 223~225℃

29

30

実測値 65.26 5.01 19.57 6.23

質量分析 (FAB) 496 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO. 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.86 (3H, t), 1.35 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.85 (2H, t), 3.94 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.73 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.24 (1H, d), 8.01 (1H, d)

【0104】(2)-2 6-[(2-ブチル-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]

元素分析値 (C₂₇H₂₈N₂OSとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	65.43	5.08	19.78	6.47
実測値	65.21	4.98	19.52	6.38

質量分析 (FAB) 496 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO. 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.83 (3H, t), 1.33 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.77 (2H, t), 3.80 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.76 (1H, d), 7.08 (1H, d), 8.01 (1H, d)

【0106】実施例16

上記実施例15-aで得た6-[(2-ブチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール130mgを2.4mlの塩基

元素分析値 (C₂₇H₂₈N₂OSとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	64.85	4.81	20.36	6.66
実測値	64.57	4.54	20.37	6.42

質量分析 (FAB) 496 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO. 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.86 (3H, t), 1.36 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.87 (2H, t), 5.57 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.23 (1H, d), 8.01 (1H, d)

【0108】実施例17

(1) 6-プロモ-2-ブチル-4-メチル-1H-イミダゾール270mgを無水ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド123mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。次いで氷冷下に6-プロモメチル-2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール615mgを加えた後一晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、2回

*ル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール310mgを9.3mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後得られた残渣をメチルアルコール-酢酸エチルから結晶化を行い、6-[(2-ブチル-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(15-b)190mgを得た。

【0105】理化学的性状;

融点 148~152℃

※化メチレンに懸濁し、-20℃に冷却した。この溶液に、攪拌下、1.5mlの1M三臭化ボラン塩化メチレン溶液を滴下した後に室温に戻し、一晩攪拌を行なった。この溶液を-20℃に冷却した後に0.2mlのメチルアルコールを加えた。溶媒を留去した後に得られた残渣にメチルアルコールを加えて数回共沸し、析出した結晶を濾取して、6-[(2-ブチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール110mgを得た。

【0107】理化学的性状;

融点 242℃

水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、6-[(6-プロモ-2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール906mgを泡状物質として得た。

【0109】(2) 6-[(6-プロモ-2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール880mgを18mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、3時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣をメチルアルコールから結晶化を行い、6-[(6-プロモ-2-ブチル-4-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベ

31

ンゾチアゾール330mgを得た。

【0110】理化学的性状；

元素分析値 (C₂₇H₂₄BrN₇OSとして)

	C	H	N	S	Br (%)
計算値	58.07	4.33	17.56	5.78	14.30
実測値	57.94	4.88	17.50	5.62	14.42

質量分析 (FAB) 560 (M+2)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO. 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.84 (3H, t), 1.35 (2 H, m), 1.68 (2H, m), 2.83 (2H, t), 5.62 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.03 (1H, d)

【0111】実施例18

(1) 2-ブチル-4-メチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール412mgを無水ジメチルホルムアミド8.3mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド218mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。次いで氷冷下に6-プロモメチル-[2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.09gを加えた後に1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶を行い、6-[(2-ブチル-4-メチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.03gを得た。

元素分析値 (C₂₇H₂₄N₈O₂Sとして)

	C	H	N	S (%)
計算値	61.82	4.81	21.36	6.11
実測値	61.81	4.62	21.22	6.16

質量分析 (FAB) 525 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO. 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.85 (3H, t), 1.36 (2 H, m), 1.71 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.91 (2H, t), 5.79 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d) 8.37 (1H, s)

【0114】実施例19

(1) 2-ブチル-6-クロロ-4-メトキシ-1H-イミダゾール400mgを無水ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、氷冷下にカリウム tert-ブトキシド195mgを加え、室温に戻し30分間攪拌した。次いで、6-プロモメチル-[2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール975mgを加えた後に1晩攪拌した。溶媒を留去後得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、2回水洗した。溶媒を留去後得られた残渣を溶媒系n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った後に得られた物質をそれぞれメチルアルコールから再結晶を行ない、6-[(2-ブチル-6-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(19-a)200mgを得た。

*融点 168~171℃

*

32

※-ブチル-4-メチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.04gを得た。

融点 >134℃ 分解

【0112】(2) 6-[(2-ブチル-4-メチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール1.03gを20mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。反応溶液に酢酸エチルを加えた後に室温に戻し、得られた結晶を濾取して6-[(2-ブチル-4-メチル-6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール520mgを得た。

【0113】理化学的性状；

融点 >250℃ 分解

6-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール380mg (融点>190℃分解)および6-[(2-ブチル-5-クロロ-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール280mg (融点120~123℃)をそれぞれ得た。

【0115】(2)-1 6-[(2-ブチル-6-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール370mgを7.4mlの5%酢酸-メチルアルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣をメチルアルコールから結晶化を行い、6-[(2-ブチル-6-クロロ-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール(19-a)200mgを得た。

【0116】理化学的性状；

融点 >214℃ 分解

元素分析値 (C₂₇H₂₄ClN₇OS) として

	C	H	N	S	Cl (%)
計算値	61.18	4.56	18.50	6.05	6.69
実測値	61.28	4.88	18.37	6.15	6.79

質量分析 (FAB) 530 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.84 (3H, t), 1.33 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.80 (2H, t), 3.94 (3H, s), 5.59 (2H, s), 6.74 (1H, s), 8.02 (1H, d)

[0117] (2) -2 6- [(2-ブチル-5-クロロ-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル] -2- [o-(N-トリフェニルメチル*]

元素分析値 (C₂₇H₂₄ClN₇OS) として

	C	H	N	S	Cl (%)
計算値	61.18	4.56	18.50	6.05	6.69
実測値	60.99	4.59	18.47	6.16	6.90

質量分析 (FAB) 530 (M+1)

核磁気共鳴スペクトル (d-6 DMSO, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.83 (3H, t), 1.33 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.78 (2H, t), 3.14 (3H, s), 5.76 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.25 (1H, s), 8.02 (1H, d)

[0119] 実施例 20

(1) N'-シアノ-N-(カルボエトキシ) メチルブチルアミデート 270mg のジメチルホルムアルデヒド 15ml にアルゴン雰囲気下氷冷下で 60% 水素化ナトリウム 66mg を加え、室温に戻し、20分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール 840mg を加え室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し 5% クエン酸、飽和食塩水でそれぞれ 2 回洗浄した。溶媒を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、得られた残渣を溶媒系クロロホルム-メタノール (100:1) のシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、6-[(N'-シアノ-N-(カルボエトキシ) メチル) ブチルアミジノ] メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール 480mg を泡状物質として得た。

[0120] 理化学的性状;

質量分析 (FAB) 731 (M⁺+1)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.93 (t, 3H), 1.23 (t, 50

*-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール 370mg を 7.4ml の 5% 酢酸-メチルアルコールに溶解し、4時間加熱還流を行なった。溶媒を留去した後に得られた残渣をメチルアルコールから結晶化を行い、6-[(2-ブチル-5-クロロ-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) メチル]-2-[o-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール (19-b) 170mg を得た。

[0118] 理化学的性状;

融点 >236℃ 分解

30 3H), 1.70-2.05 (2H, m), 2.60-2.90 (m, 2H), [4.07 (s, 0.25×2H), 4.20 (s, 0.75×2H)], 4.19 (q, 2H), [4.80 (s, 0.75×2H), 4.92 (s, 0.25×2H)], 6.89-8.19 (m, 22H)

(生成物は 1:3 の回転異性体)

[0121] (2) 6-[(N'-シアノ-N-(カルボエトキシ) メチル) ブチルアジジノ] メチル]-2-[o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール 480mg をあらかじめ加温しておいたエタノール 20ml にとかし、60% 水素化ナトリウム 20mg を加えた。室温で 3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を溶媒系クロロホルムのシリカゲルカラムで精製しエチル 4-アミノ-2-プロピル-1-[(2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾチアゾール-6-イル) メチル] イミダゾール-5-カルボキシレート 200mg を泡状物質として得た。

40 [0122] 理化学的性状;

質量分析 (FAB) 731 (M⁺+1)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, 内部標準 TMS)

δ (PPM) 0.93 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.58-1.89 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.87-8.10 (m, 22H)

[0123] (3) エチル 4-アミノ-2-プロピル-1-[(2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾチアゾール

35

-6-イル)メチル]イミダゾール-5-カルボキシレート 200mgのピリジン溶液5mlに氷冷下塩化アセチル32mgを加えた。15℃で7時間攪拌した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し、5%クエン酸、飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を溶媒系クロロホルム:メタノール(100:1)で精製し、エチル [4-(N-アセチル)アミノ-2-プロピル-1-[(2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾチアゾール-6-イル)メチル]イミダゾール]-5-カルボキシレート85mgを泡状物質として得た。

【0124】理化学的性状;

質量分析(FAB) 773 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, 内部標準TMS)

δ (PPM) 0.95 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.62-1.90 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.83-8.10 (m, 22H), 8.78-8.90 (br s, 1H)

【0125】(4) エチル [4-(N-アセチル)アミノ-2-プロピル-1-[(2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾチアゾール-6-イル)メチル]イミダゾール]-5-カルボキシレート83mgの無水ジメチルホルムアミド溶液にアルゴン雰囲気下、冷却下60%水素化ナトリウム5mgを加え、そのまま20分攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル20mgの無水ジメチルホルムアミド溶液3mlを加え室温に戻して一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムに溶解して、2回水洗した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後得られた残渣を溶媒系クロロホルム:メタノール(100:1)のシリカゲルカラムで精製してエチル [4-(N-アセチル-N-メチル)アミノ-2-プロピル-1-[(2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベ

36

ンゾチアゾール-6-イル)メチル]イミダゾール]-5-カルボキシレート60mgを泡状物質として得た。

【0126】理化学的性状:

質量分析(FAB) 787 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, 内部標準TMS)

δ (PPM) 0.95 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.87-8.03 (m, 22H)

【0127】(5) エチル [4-(N-アセチル-N-メチル)アミノ-2-プロピル-1-[[2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール-6-イル)メチル]イミダゾール]-5-カルボキシレート60mgの5%酢酸-メタノール混液10mlを4時間加熱回流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を溶媒系クロロホルム-メタノール(10:1)のシリカゲルカラムで精製し、さらにジイソプロピルエーテルで結晶化させることによりエチル [4-(N-アセチル-N-メチル)アミノ-2-プロピル-1-[[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール-6-イル)メチル]イミダゾール]-5-カルボキシレート30mgを得た。

【0128】理化学的性状:

質量分析(FAB) 545 ($M^+ + 1$)

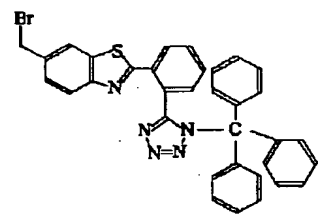
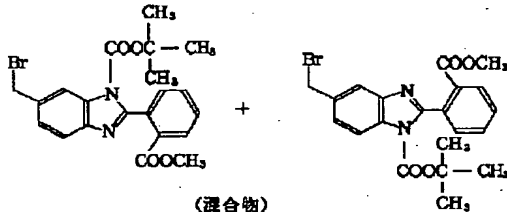
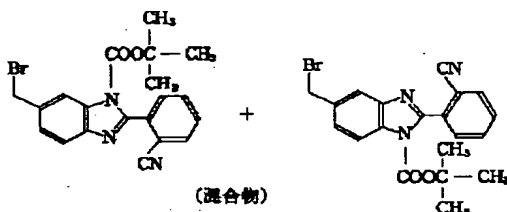
核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, 内部標準TMS)

δ (PPM) 0.89 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.67-1.83 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 7.35-8.60 (m, 7H)

【0129】以下、表1~9に、上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を示す。

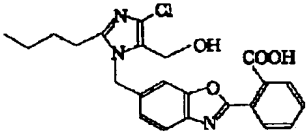
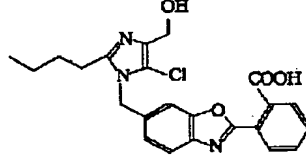
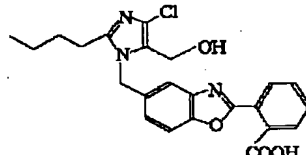
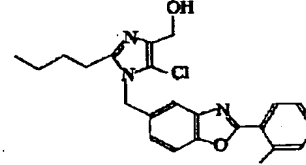
【0130】

【表1】

参考例 番 号	化 学 精 造 式
1	
2	 <p>(混合物)</p>
3	 <p>(混合物)</p>

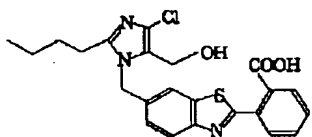
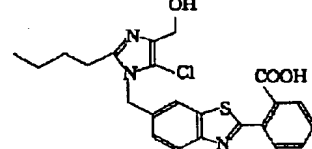
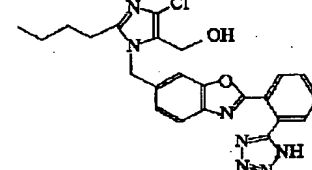
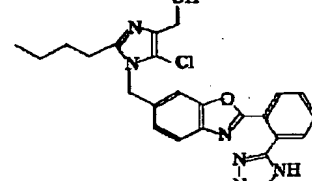
【0131】

【表2】

実施例 番 号	化 学 構 造 式
1	 (1-a)
"	 (1-b)
2	 (2-a)
"	 (2-b)

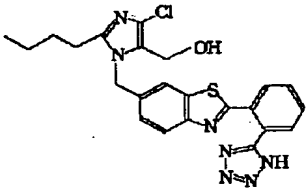
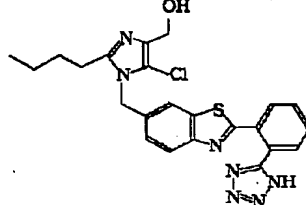
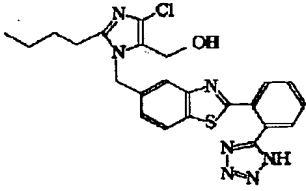
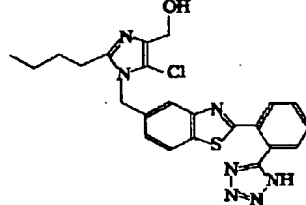
【0132】

【表3】

実施例 番 号	化 学 構 造 式
3	 (3-a)
"	 (3-b)
4	 (4-a)
"	 (4-b)

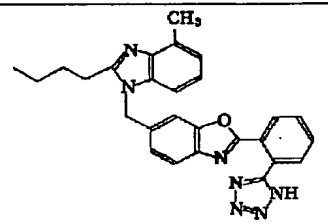
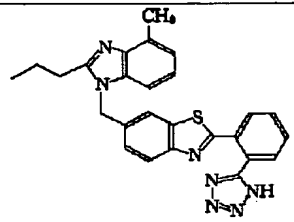
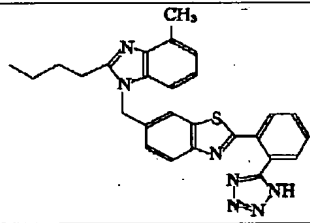
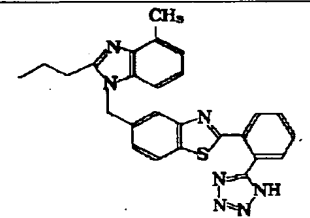
[0133]

[表4]

実施例 番号	化 学 構 造 式
6	 (5-a)
"	 (5-b)
6	 (6-a)
"	 (6-b)

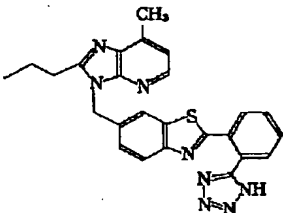
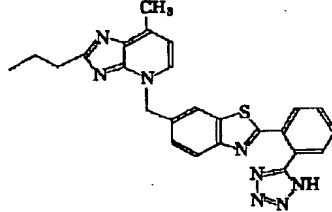
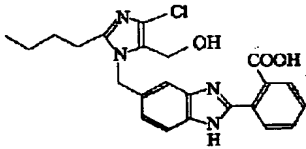
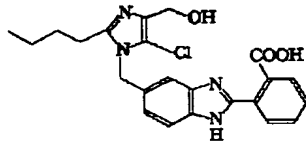
【0134】

【表5】

実施例 番 号	化 学 構 造 式
7	
8	
9	
10	

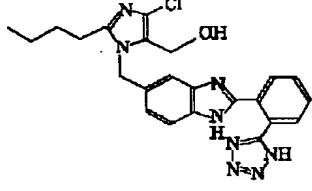
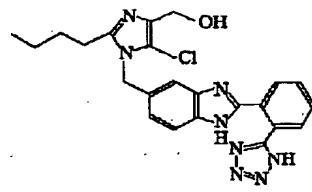
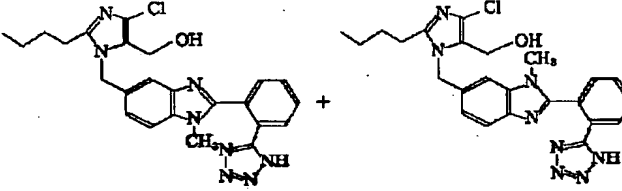
【0135】

【表6】

実施例 番号	化学構造式
11	 <p>(11-a)</p>
"	 <p>(11-b)</p>
12	 <p>(12-a)</p>
"	 <p>(12-b)</p>

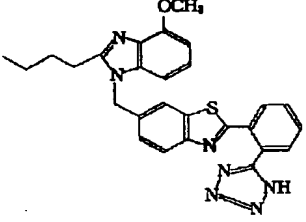
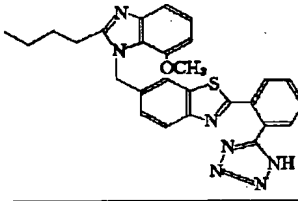
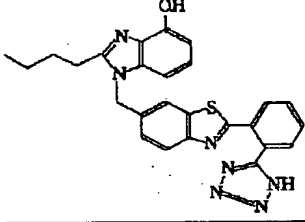
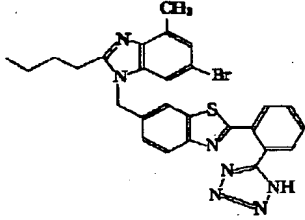
[0136]

30 [表7]

実施例 番 号	化 学 精 造 式
13	 (13-a)
"	 (13-b)
14	 <p style="text-align: center;">(混合物)</p>

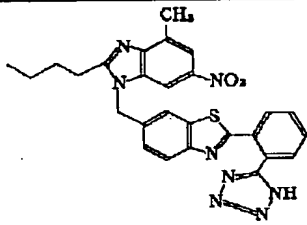
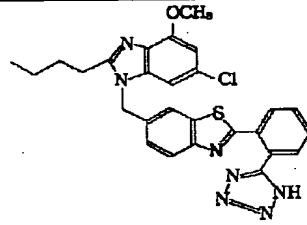
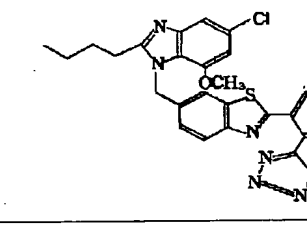
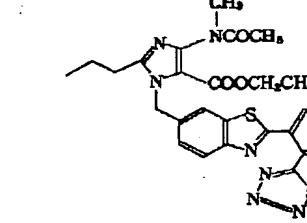
【0137】

【表8】

実施例 番 号	化 学 構 造 式
15	 <p>(15-a)</p>
"	 <p>(15-b)</p>
16	
17	

【0138】

【表9】

実施例 番号	化 学 構 造 式
18	
19	 (19-a)
"	 (19-b)
20	

【0139】

【発明の効果】本発明の化合物は、アンジオテンシンII (A-II) 拮抗作用を有するから、AIIの生理作用に起因する種々の疾患（高血圧症、慢性心不全症等）の治療に有用である。また、本発明の化合物は、レニンやACEを介さないで生成したA-IIに対しても拮抗作用を示すから、ACE阻害薬やレニン拮抗薬に比べてより広い降圧スペクトラムが期待できる。本発明の化合物のA-II受容体遮断作用は、摘出ウサギ大動脈のA-II収縮に対する拮抗作用より確認したものである。

【0140】すなわち、ウサギの大動脈を摘出し、ラセン条片標本を作製し、Krebs-Henseleit 液中に懸垂した。本ラセン条片標本は、Krebs-Henseleit 液中へのA-IIの添加により用量依存的な収縮を起こす。A-II

受容体に対し遮断作用を有する薬物は、このA-IIによる収縮の用量作用曲線を高濃度側に移動させることから、被験薬添加前と添加後の用量作用曲線移動幅を計算した。

【0141】本発明化合物(I)またはその塩を主成分として含有する薬剤組成物は、当分野において通常用いられている製剤用担体、賦形剤等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【手続補正書】

【提出日】平成3年7月12日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

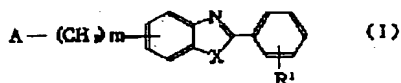
【補正対象項目名】請求項1

【補正方法】変更

【補正内容】

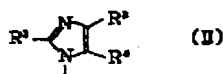
【請求項1】 下記一般式(I)で示されるイミダゾール誘導体又はその塩

【化1】



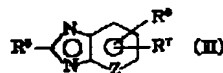
(式中、R¹は、カルボキシル基又はテトラゾリル基を、Aは下記一般式(II)を、

【化2】



又は(III)

【化3】



で示される基(式中R²、R³は低級アルキル基を、R⁴はハロゲン原子、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は下式で示される基

【化4】



(式中、R⁸、R⁹は水素原子、低級アルキル基又は低級アシル基を夫々意味する。)を、R⁶、R⁷は同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、及びZは炭素原子又は窒素原子を夫々意味する。また、式(III)の環上の窒素原子のいずれかと式(I)の-(CH₂)ₘ-が結合する。)を、mは1~3の整数を、及びXは酸素原子、硫黄原子、イミノ基(-NH-基)又は式-NR-で示される基(Rは低級アルキル基を意味する。)を、夫々意味する。)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】 (式中、R⁸、R⁹は水素原子、低級アルキル基又は低級アシル基を夫々意味する。)を、R⁶、R⁷は同一又は異なって水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を、及びZは炭素原子又は窒素原子を夫々意味する。また、式(III)の環上の窒素原子のいずれかと式(I)の-(CH₂)ₘ-が結合する。)を、mは1~3の整数を、及びXは酸素原子、硫黄原子、イミノ基(-NH-基)又は式-NR-で示される基(Rは低級アルキル基を意味する。)を、夫々意味する。)

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正内容】

【0023】 (式中、R²~R⁷、Zは前記の意味を有する。)をアルキルハライド(IV)でアルキル化する反応である。この反応は、反応対応量のイミダゾール誘導体とアルキルハライドとを適当な溶媒中で室温乃至加温下で反応させることによって行なわれる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正内容】

【0027】 (式中、A、m、Xは前記の意味を有する。)

本発明化合物中、式(VIII)で示されるテトラゾリル基を有する化合物は、式(VII)で示される、シアノ(CN)基を有する化合物より合成することも可能である。この反応は例えば、式(VII)で示される化合物をジメチルホルムアミド中、ナトリウムアジドおよび塩化アンモニウムの存在下、室温乃至還流条件下で数時間から数日間攪拌することにより行うことができる。また、式(VII)の化合物をトリアルキル錫アジドまたはトリアリール錫アジドの存在下で、ベンゼンあるいはトルエン等の不活性溶媒中、室温乃至還流条件下で数時間から数日間反応させることによっても合成することができる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正内容】

【0084】 実施例12

(1) 2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール1.07gをメタノール50mlに溶解し、メタノール15ml中のナトリウム131mgの溶液を加え、室温下30分間攪拌する。溶媒を減

圧下留去し、得られる残渣をN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解する。氷冷下、この溶液にN, N-ジメチルフルムアミド14ml中のメチル オー [5 (6) -プロモメチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル] ベンゾエート2.79gの溶液を滴下し、室温にもどして終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン(3:7~1:1 v/v)で溶出することにより、メチル オー [1-*t*-ブトキシカルボニル-5 (6) - [(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] ベンゾエート0.85gおよびメチル オー [1-*t*-ブトキシカルボニル-5 (6) - [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] ベンゾエート0.27gを得た。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正内容】

【0086】 (2) -2 メチル オー [1-*t*-ブトキシカルボニル-5 (6) - [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] ベンゾエート3.05mgから実施例12-(2) ニ 1と同様の方法に従い、メチル オー [5- [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -1H-ベンズイミダゾール-2-イル] ベンゾエート214mgを得た。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正内容】

【0096】 (3) -2 5- [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- (o-シアノフェニル) -1H-ベンズイミダゾール206mgから実施例13-(3) -1と同様の方法に従い、5- [(2-ブチル-5-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- [o- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾール(13-b) 39mgを得た。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正内容】

【0099】 (2) 5- [(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- (o-シアノフェニル) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾールおよび6- [(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -2- (o-シアノフェニル) -1-メチル-1H-ベンズイミダゾール約1:1の混合物234mg, トルエン30mlおよびトリブチル錫アジド0.25gの混合物を60時間加熱還流する。放冷後、4規定塩化水素含有ジオキサン0.56mlを加え、50℃で1時間攪拌する。析出する結晶を濾取し、この結晶を酢酸エチル20mlおよび水20mlの混合物に加え、水層を0.5規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整する。分取した水層をさらに酢酸エチルで洗浄した後、減圧下濃縮する。得られる残渣を水10mlに溶解し、氷冷下0.5規定塩酸でpH5.0に調整する。析出する不溶物を濾取し5- [(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -1-メチル-2- [o- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾールおよび6- [(2-ブチル-4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-1-イル) メチル] -1-メチル-2- [o- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -1H-ベンズイミダゾールの約1:1の混合物(14) 50mgを得た。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正内容】

【0119】 実施例20

(1) N'-シアノ-N-(カルボエトキシ)メチルブチルアミデート270mgのジメチルホルムアルデヒド溶液15mlにアルゴン雰囲気下氷冷下で60%水素化ナトリウム66mgを加え、室温に戻し、20分間攪拌した。反応溶液を再度氷冷し、6-プロモメチル-2- [o- (N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール840mgを加え室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し5%クエン酸、飽和食塩水でそれぞれ2回洗浄した。溶媒を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、得られた残渣を溶媒系クロロホルム-メタノール(100:1)のシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、6- [N'-シアノ-N-(カルボエトキシメチル)メチルブチルアミジノ]メチル]-2- [o- (N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] ベンゾチアゾール480

mgを泡状物質として得た。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0121

【補正方法】変更

【補正内容】

【0121】 (2) 6- [[N'-シアノ-N-(カルボエトキシ)メチルプチルアミジノ]メチル] - 2- [o-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンゾチアゾール 480

mgをあらかじめ加温しておいたエタノール20mlにとかし、60%水素化ナトリウム20mgを加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を溶媒系クロロホルムのシリカゲルカラムで精製しエチル 4-アミノ-2-プロピル-1- [(2-(N-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾチアゾール-6-イル)メチル]イミダゾール-5-カルボキシレート200mgを泡状物質として得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D 403/06	233	8829-4C		
403/14	257	8829-4C		
413/06	233	8829-4C		
413/14	257	8829-4C		
417/06	233	9051-4C		
417/14	257	9051-4C		
471/04	107	Z 8829-4C		
		E 8829-4C		

(72)発明者 渡辺 俊博

茨城県稲敷郡阿見町竹来628-2

(72)発明者 菊池 和美

茨城県つくば市吾妻3丁目9番地1 日光ビル301号

(72)発明者 稲垣 治

茨城県つくば市春日2丁目35番地2 エトワール春日101